



(19)

63-079823 A

(11) Publication number: **63079823 A**

Generated Document.

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(21) Application number: **61224151**

(51) Intl. Cl.: **A61K 31/195 A61K 31/195**

(22) Application date: **22.09.86**

(30) Priority:

(43) Date of application
publication: **09.04.88**

(84) Designated contracting
states:

(71) Applicant: **IKEDA MOHANDOU:KK**

(72) Inventor: **MIZUKAMI TERUO
YOSHIDA YUICHI**

(74) Representative:

(54) SUSTAINED RELEASE DICLOFENAC FORMULATION

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain a sustained release formulation, by coating a granular composition prepared by coating the surface of small granular nuclei with a diclofenac salt and binder with a specific film and capable of providing a small difference between individuals in a change of elution and blood level of the diclofenac when administered to humans.

CONSTITUTION: A composition obtained by coating a granular composition prepared by uniformly coating the surface of small granular nuclei having 0.1W3mm grain diameter with a diclofenac salt and binder with a film consisting of a water-insoluble high polymer, e.g. ethyl cellulose, water-soluble high polymer, e.g. hydroxypropyl methyl cellulose, and lubricant, e.g. talc or metal salt of a higher fatty acid, and a substance capable of imparting acid resistance to the film, e.g. triethyl citrate. The thickness of the film is preferably a value to provide the weight of the film within the range of 5W20wt% based on the granular composition. The weight ratio of the water-insoluble high polymer to the water-soluble high polymer is preferably within the range of 6:4W8:2.

COPYRIGHT: (C)1988,JPO&Japio

⑬ 日本国特許庁(JP)

⑭ 特許出願公開

⑯ 公開特許公報(A)

昭63-79823

⑰ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑱ 公開 昭和63年(1988)4月9日

A 61 K 31/195

ABE

7330-4C

AAH

// C 07 C 101/447

審査請求 未請求 発明の数 1 (全1頁)

⑲ 発明の名称 ジクロフェナク持続性製剤

⑳ 特 願 昭61-224151

㉑ 出 願 昭61(1986)9月22日

㉒ 発 明 者 水 上 輝 夫 富山県中新川郡上市町横法音寺24番地 株式会社池田模範堂内

㉓ 発 明 者 吉 田 裕 一 富山県中新川郡上市町横法音寺24番地 株式会社池田模範堂内

㉔ 出 願 人 株式会社 池田模範堂 富山県中新川郡上市町横法音寺24番地

㉕ 代 理 人 弁理士 中 村 稔 外4名

明 細 書

1. 発明の名称 ジクロフェナク持続性製剤

2. 特許請求の範囲

(1) ジクロフェナク塩と結合剤とを小粒状物の表面に均一に被覆した粒状組成物に、水不溶性高分子、水溶性高分子、滑沢剤及び皮膜に耐性を付与する物質よりなる皮膜を被覆してなることを特徴とするジクロフェナク持続性製剤。

(2) 水不溶性高分子がエチルセルロースである特許請求の範囲第(1)項記載のジクロフェナク持続性製剤。

(3) 水溶性高分子がヒドロキシプロピルメチルセルロースである特許請求の範囲第(1)項記載のジクロフェナク持続性製剤。

(4) 皮膜に耐性を付与する物質が、クエン酸トリエチルである特許請求の範囲第(1)項記載のジクロフェナク持続性製剤。

(5) 皮膜の厚さが、粒状組成物に対する皮膜の重量%で5～20%の範囲である特許請求の範囲第(1)項記載のジクロフェナク持続性製剤。

(6) 水不溶性高分子と水溶性高分子の重量比が約5:4～約8:2の範囲である特許請求の範囲第(1)項記載のジクロフェナク持続性製剤。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は人に投与した時、ジクロフェナクの血中濃度及びその効果が長時間持続し、かつ排出及び血中濃度の推移における個人差が少ないジクロフェナク持続性製剤に関するものである。

〔従来の技術〕

ジクロフェナクは、消炎・鎮痛性を有する非ステロイド性抗炎症物質である。そのナトリウム塩は、内服製剤としては、錠剤、顆粒、細粒として製剤化され広く消炎・鎮痛剤として用いられており、その有用性は高く評価されている。

しかし、現在のジクロフェナク製剤は服用後、血中からのジクロフェナクの消失が速く効果の持続性に乏しい。そのため、1日3～4回の服用が必要であり煩雑で、飲み忘れ等の点で患者管理に問題がある。また、毎食後服用であるため、投与間隔が不規則（例えば、朝～昼・約5時間、夕～朝・約12時間）となり、特に夜間及び早朝は十分な治療効果が得られない。さらに、空腹時服用

や、血中濃度の急激な上昇による消化器系及び皮膚症状等の副作用発現があり、長期運用を必要とする疾患においては、特にその発現頻度が高い。

最近、ジクロフェナクのような非ステロイド性抗炎症剤に限らず、薬物投与時における副作用の軽減や患者管理の徹底による有効性・安全性確保が重要な問題となっている。そこで薬効が長時間持続され、かつ一過性の血中濃度上昇による副作用を軽減するため、従来より種々の持続性製剤技術が提案され、実用化されている。

① 腸溶性製剤として製剤が胃より腸へ移動する時間を利用した製剤

このタイプのジクロフェナク持続性製剤としては、腸溶性皮膚物質（溶解pHが6から7のメタアクリル酸-メチルメタクリレート共重合体、溶解pHが5.5のメタアクリル酸-エチルアクリレート共重合体、溶解pHが5から5.5のヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート）で被覆した徐放性ジクロフェナクナトリウム製剤（特開昭61-44811号公報）が知られて

いる。

2) 水不溶性皮膚や非消化性皮膚で被覆するか、マトリックス中に薬物を分散させる等の方法で、薬物を徐々に放出溶解させた持続性製剤。

このタイプのジクロフェナク持続性製剤としては、シクロデキストリンを使用しジクロフェナクを包埋化する方法（特開昭59-84821号公報）、ポリアクリレートとセルロースエーテルを使用しジクロフェナクの放出を制御する方法（特開昭57-109716号公報）、胃内で浮遊することによってジクロフェナク等を徐々に放出する方法（特開昭61-43108号公報）、置換化剤により高い見掛け密度を有する腸溶性ベレット製剤としてジクロフェナク等の薬効を遅延させる方法（特開昭61-65817号公報）、エチルセルロースを用いてジクロフェナクを徐々に放出溶解させる製剤（特開昭61-44811号公報）等が知られている。

〔発明が解決しようとする問題点〕

上記公知の持続性製剤において、腸溶性皮膚を使用して持続性製剤とした場合以下のような問題がある。即ち製剤の消化器移動時間の違いによる個人差を受けやすい。また高齢者になるほど胃酸酸度が低くなり、又若い人においても食後や夜間において胃内pHが上昇する。このような場合腸溶性製剤では、持続性が失われることがある。特にジクロフェナク製剤が食後服用であり、また患者に比較的高齢者が多いことを考慮すると、ジクロフェナクの持続性製剤として腸溶性製剤を応用するのは難しい。

さらに、薬物放出がpHに依存しない皮膚を用いたジクロフェナクの持続性製剤について検討した。しかしこのタイプの製剤は人の腸液に相当するpHの溶出液では徐放性を示すが、製剤の目より腸への動きを考慮し溶出液のpHを変化させた場合、溶出曲線（溶出量と溶出時間の関係を示す曲線）の形状が大きく変化する事が示された。すなわち、従来の非pH依存性皮膚は低いpHの試験液を用いる

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は人に投与した時、ジクロフェナクの血中濃度及びその効果が長時間持続し、かつ放出及び血中濃度の推移における個人差が少ないジクロフェナク持続性製剤に関するものである。

〔従来の技術〕

ジクロフェナクは、消炎・鎮痛性を有する非ステロイド性抗炎症物質である。そのナトリウム塩は、内服製剤としては、錠剤、顆粒、細粒として製剤化され広く消炎・鎮痛剤として用いられており、その有用性は高く評価されている。

しかし、現在のジクロフェナク製剤は服用後、血中からのジクロフェナクの消失が速く効果の持続性に乏しい。そのため、1日3〜4回の服用が必要であり煩瑣で、飲み忘れ等の点で患者管理に問題がある。また、毎食後服用であるため、投与間隔が不規則（例えば、朝〜昼・約5時間、夕〜朝・約12時間）となり、特に夜間及び早朝は十分な治療効果が得られない。さらに、空腹時服用

や、血中濃度の急激な上昇による消化器系及び皮膚症状等の副作用発現があり、長期適用を必要とする疾患においては、特にその発現頻度が高い。

最近、ジクロフェナクのような非ステロイド性抗炎症剤に限らず、薬物投与時における副作用の軽減や患者管理の観点による有効性・安全性確保が重要な問題となっている。そこで薬効が長時間持続され、かつ一過性の血中濃度上昇による副作用を軽減するため、従来より種々の持続性製剤技術が提案され、実用化されている。

1) 腸溶性製剤として製剤が胃より腸へ移動する時間を利用した製剤

このタイプのジクロフェナク持続性製剤としては、腸溶性皮膚物質（溶解pHが6から7のメタアクリル酸-メチルメタクリレート共重合体、溶解pHが5.5のメタアクリル酸-エチルメタクリレート共重合体、溶解pHが5から5.5のヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート）で被覆した徐放性ジクロフェナクナトリウム製剤（特開昭61-44811号公報）が知られて

いる。

2) 水不溶性皮膚や非消化性皮膚で被覆するか、マトリックス中に薬物を分散させる等の方法で、薬物を徐々に放出溶解させた持続性製剤。

このタイプのジクロフェナク持続性製剤としては、シクロデキストリンを使用しジクロフェナクを徐溶化する方法（特開昭59-84821号公報）、ポリアクリレートとセルロースエーテルを使用しジクロフェナクの放出を制御する方法（特開昭57-109716号公報）、胃内で浮遊することによってジクロフェナク等を徐々に放出する方法（特開昭61-45108号公報）、置換化剤により高い見掛け密度を有する膜溶性ベレット製剤としてジクロフェナク等の薬効を遅延させる方法（特開昭61-65517号公報）、エチルセルロースを用いてジクロフェナクを徐々に放出溶解させる製剤（特開昭61-44811号公報）等が知られている。

〔発明が解決しようとする問題点〕

上記公知の持続性製剤において、腸溶性皮膚を使用して持続性製剤とした場合以下のような問題がある。即ち製剤の消化器移動時間の違いによる個人差を受けやすい。また高齢者になるほど胃酸酸度が低くなり、又若い人においても食後や夜間において胃内pHが上昇する。このような場合腸溶性製剤では、持続性が失われることがある。特にジクロフェナク製剤が食後服用であり、また患者に比較的高齢者が多いことを考慮すると、ジクロフェナクの持続性製剤として腸溶性製剤を応用するのは難かしい。

さらに、薬物放出がpHに依存しない皮膚を用いたジクロフェナクの持続性製剤について検討した。しかしこのタイプの製剤は人の腸液に相当するpHの溶出液では徐放性を示すが、製剤の胃より腸への動きを考慮し溶出液のpHを変化させた場合、溶出曲線（溶出量と溶出時間の関係を示す曲線）の形状が大きく変化する事が示された。すなわち、従来の非pH依存性皮膚は低いpHの試験液を用いる

と溶出曲線の形状が変化し、実際に人に投与した場合に個人差が大きくなると考えられる。

また、徐放化に使用する物質とジクロフェナクとの相互作用があり、ジクロフェナクの安定性及びジクロフェナクの溶出が経時的に変化する等の難点がある。

以上のように、ジクロフェナクは優れた薬理効果を有する反面、通常の製剤では種々の問題点がある。また従来技術の単なる徐放化手段をジクロフェナクに応用した場合、人の腸液に相当するpHの溶出液のみの溶出試験では徐放性を示すが、溶出液のpHを変化させた場合溶出時間が大きく変化する難点がある。また、溶出試験で徐放性を示しても、実際に人に投与した場合に持続性、生物学的利用能、個人差等の点で満足した製剤を得ることができなかった。

(問題点を解決するための手段)

本発明等々は、以上の問題点を製剤技術によって解決すべく検討した。

その結果、ジクロフェナク塩と結合剤とを小粒

状体の表面に均一に被覆したジクロフェナク塩の粒状組成物を水不溶性高分子、水溶性高分子、消滅剤及び緩衝剤に耐酸性を付与する物質よりなる皮膜で被覆することによって、溶出試験においてジクロフェナクの溶出が制御され、かつ溶出液のpH変化の影響を受けにくいことをみいだした。さらに、製剤の人における吸収動態について考察し、生体内の製剤の移動を考慮して持続性製剤の剤形、放出速度等を調節することにより、人に投与した時、ジクロフェナクの溶出及び血中濃度の推移における個人差の少ない本発明のジクロフェナク持続性製剤を完成した。

以下、本発明について詳細に説明する。

本発明の薬物であるジクロフェナク〔化学名：2-(2,6-ジクロロアニリノ)フェニル酢酸〕は、消炎・鎮痛性を有する非ステロイド性抗炎症物質である。そして、本発明のナトリウム塩は、内服製剤としては、錠剤、顆粒、細粒として製剤化され広く用いられている。

本発明の薬物として使用されている「ジクロフ

ェナク塩」としては、ジクロフェナクの無機塩例えばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩等、有機塩として、アンモニウム塩、ジメチルアミノエタノール塩、トリメチルアミン塩等があげられ、ジクロフェナクナトリウムが好適である。

本発明に使用されるジクロフェナク塩粒状組成物は、小粒状体の表面にジクロフェナク及び結合剤とからなる薬物層を形成した粒状顆粒で、通常使用される賦形剤等を使用しないため、比較的薄い膜でジクロフェナクの溶出が制御できる利点やジクロフェナクの安定性に優れる等の特徴がある。

薬物層の形成に用いられる「結合剤」としては、通常の結合剤が使用でき、水不溶性高分子、水溶性高分子、陽溶性高分子等が使用でき、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、オイドラギットRL又はRS(ロームアンド・ハース社商品名、成分：メタアクリル酸エチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル コポリマー)等が好適である。

ウムエチル コポリマー)等が好適である。

試となる「小粒状体」は、精製白糖、結晶白糖-コーンスターチ混合物等により製造した粒径0.1~3mm程度の小粒物である。この例としては、ノンパレル(フロイント産業株式会社)がある。

小粒状体の表面にジクロフェナク層を形成する方法としては、例えばジクロフェナクと結合剤を水-エタノール、水-エタノール-アセトン等の混合溶媒に溶解し、小粒状体の表面に噴霧被覆して形成する方法が挙げられる。ここで例えば水-エタノールの混合割合は、容積比で水-エタノール5:95~3:7の範囲が好ましい。特に約1:9の混合割合が好適である。

まず、ジクロフェナク塩と前述の結合剤を、水-有機溶媒に溶解する。結合剤の濃度は、使用する結合剤の種類によって異なるが、普通0.1~5%(重量比)の範囲、特に0.3~1.0%の範囲が好適である。この範囲では、約の飛散や顆粒同士の間接による団粒生成は全くみられず、ダルク等の消滅剤の添加を必要とせず、それ被覆が容易

である。

また、ジクロフェナク塩の濃度は、1%～30%（重量比）の範囲、特に10～20%の範囲が好適である。この範囲の濃度では、環境温度が比較的低いときでも、ジクロフェナク塩の結晶析出がなく、そのため溶液を加温しなくともよいという利点がある。

尚、上記ジクロフェナク塩と結合剤の溶液を小粒状粒に被覆する方法としては、噴霧被覆法が適用される。

本発明において、「皮膚」は、水不溶性高分子、水溶性高分子、滑沢剤及び皮膚に耐酸性を付与する物質からなる薬物溶出がpHに依存しない皮膚である。

「水不溶性高分子」としては、エチルセルロース、オイドラギットR_L又はR_S等が挙げられる。

「水溶性高分子」としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチル

セルコース等が挙げられる。

「滑沢剤」としては、タルク、ステアリン酸マグネシウム等の高級脂肪酸の金属塩単独又はそれらの混合物が用いられる。その量は5～50%（皮膚に対する重量%）が好ましく、約20～40%が好適である。

「皮膚に耐酸性を付与する物質」とは、皮膚に可塑性を付与するとともに、製剤の胃より腸への動きを考慮し溶出液のpHを変化させた場合に、始めから腸液のpHに相当する液で溶出させた場合と比較して溶出曲線（溶出量と溶出時間の関係を示す曲線）が変化しないように、皮膚に耐酸性を付与する物質である。例えばクエン酸トリエチル、プロピレングリコール、ポリソルベート80（モノオレイン酸ポリオキシエチレン（20）ソルビタン）等が好適である。その量は1～20%（皮膚に対する重量%）が好ましく、約5%が好適である。

皮膚のコーティング溶媒としては、エタノール、イソプロパノール又はこれらと水の混合溶媒が好

ましい。

皮膚は、水不溶性高分子、水溶性高分子、皮膚に耐酸性を付与する物質を、コーティング溶媒に溶解し、滑沢剤を分散した液をジクロフェナク粒状組成物の表面に噴霧被覆して形成される。

本発明の製剤の溶出時間は、皮膚の厚さ及び水不溶性高分子と水溶性高分子の重量比によって調整できる。溶出試験はジクロフェナクの溶出について第11改正日本薬局方に従い、回転バスケット法により毎分100回転で、日本薬局方崩壊試験第2液及び日本薬局方崩壊試験第1液で2時間溶出後第2液を用いて行なう。該試験において、全ジクロフェナクの50%が溶出するのに要する時間が1.5～5時間、全ジクロフェナクの75%が溶出するのに要する時間が2.5～8時間で、10時間後に全ジクロフェナクの90～100%が溶出されるように溶出が制御された製剤が好ましい。より好ましくは、全ジクロフェナクの50%が溶出するのに要する時間が2～4時間、全ジクロフェナクの75%が溶出するのに要する時間

が3～6時間で、10時間後に全ジクロフェナクの95～100%が溶出されるように溶出が制御された製剤である。

上記目的のために皮膚の厚さは、粒状組成物に対する皮膚重量%を5～20%とすることが好ましく、約10%が好適である。また、水不溶性高分子と水溶性高分子の重量比は約6:4～約8:2の範囲内が好ましく、約7:3が好適である。

本発明の特設性製剤はそのままカプセルに充填して用いられるが、適当な錠形剤とともに打錠し錠剤として用いることも可能である。

さらに、本発明の特設性製剤に皮膚を被覆しない通常の製剤を混合するか又は本発明の持続性製剤の表面にジクロフェナクの薬物層を被覆するか又は本発明の持続性製剤、ジクロフェナク及び錠形剤等を打錠し単一の錠剤とすることにより、速溶性を合わせ持つ製剤とすることも可能である。

〔実施例〕

以下に実施例及び試験例をあげて本発明についてさらに詳細に説明する。

実施例1

ノンパレル103(フロイント空薬師商品名、主成分: 精製白糖) 1.5 kgを迴心流動装置に入れ、これにジクロフェナクナトリウム750 g、ポリビニルピロリドンK-90 11.25 gを水・エタノール溶液(1:9 v/v) 3750 mlに完全に溶解した液を常法により噴霧した後、さらにHPC-L(日本製薬、主成分: ヒドロキシプロピルセルロース) 25 gをエタノール 500 mlに完全に溶解した液を常法により噴霧し、40℃で16時間乾燥してジクロフェナク含有粒状組成物を得る。

この粒状組成物1.2 kgに、エトセル(グ・ケイカル薬師商品名、主成分: エチルセルロース) 42 gとTC-5R(信越化学薬師商品名、主成分: ヒドロキシプロピルメチルセルロース) 18 g合計60 g及びシトロフレックス(ファイザー薬師商品名、主成分: クエン酸トリエチル) 3 gを水・エタノール溶液(5:95 v/v) 1200 mlに溶解し、これにタルク: ステアリン酸マグネシ

ウム=95:5の混合物18 gを分散した液を常法により噴霧し、必要によりタルクを添加し顆粒相互の付着を防ぐ。この顆粒を40℃で16時間乾燥して持続性顆粒を得る。

実施例2

実施例1において、エトセル48 gとTC-5R 12 gを用い、シトロフレックスの代わりにポリソルベート80を用いる他は、実施例1と同様に操作して、持続性顆粒を得る。

実施例3

ノンパレル103 1.0 kgを迴心流動装置に入れ、これにジクロフェナクナトリウム300 g、ポリビニルピロリドンK-90 4.5 gを水・エタノール溶液(1:9 v/v) 1500 mlに完全に溶解した液を常法により噴霧した後、さらにHPC-L 13 gをエタノール260 mlに完全に溶解した液を常法により噴霧し、40℃で16時間乾燥してジクロフェナク含有粒状組成物を得る。

この粒状組成物0.6 kgに、エトセル20.25 gとTC-5R 9.75 g合計30 g及びシトロフレ

ックス1.5 gを水・エタノール溶液(5:95 v/v) 600 mlに溶解し、タルク: ステアリン酸マグネシウム=95:5の混合物9 gを分散した液を常法により噴霧し、必要によりタルクを添加し顆粒相互の付着を防ぐ。この顆粒を40℃で16時間乾燥して持続性顆粒を得る。

実施例4

実施例3において、エトセル22.5 gとTC-5R 7.5 gを用いる他は、実施例3と同様に操作して、持続性顆粒を得る。

実施例5

実施例1において、シトロフレックスの代わりにプロピレングリコールを用いる他は、実施例1と同様に操作して、持続性顆粒を得る。

実施例6

実施例1において、TC-5Rの代わりにポリビニルピロリドンK-30を用いる他は、実施例1と同様に操作して、持続性顆粒を得る。

実施例7

実施例1において、TC-5Rの代わりにメト

ローズSM-15(信越化学薬師商品名、主成分: メチルセルロース)を用いる他は、実施例1と同様に操作して、持続性顆粒を得る。

比較例1

実施例2において、シトロフレックスの代わりに、ポリエチレングリコール400を用いる他は、実施例1と同様に操作して、持続性顆粒を得る。

比較例2

実施例2において、シトロフレックスを用いない他は、実施例1と同様に操作して、持続性顆粒を得る。

比較例3

実施例1で得たジクロフェナク粒状組成物0.6 kgに、エトセル18 gを水・エタノール溶液(5:95 v/v) 360 mlに溶解し、タルク: ステアリン酸マグネシウム=95:5の混合物5.4 gを分散した液を常法により噴霧し、必要によりタルクを添加し顆粒相互の付着を防ぐ。この顆粒を40℃で16時間乾燥して持続性顆粒を得る。

比較例 4

実施例 3 において、エトセル 24.75 g と TC-5 R 5.25 g を用い、シトロフレックスの代わりにファイバセツト 9-40 (酢酸モノグリセリド) を用いる他は、実施例 3 と同様に操作して、持続性顆粒を得る。

比較例 5

実施例 3 で得たジクロフェナク粒状組成物 1 kg に、オイドラゲット L-100 (ローム・アンド・ハース社商品名、成分：メタアクリル酸-メタアクリル酸ノチル コポリマー) 200 g、ファイバセツト 20 g を水・エタノール溶液 (5:95 v/v) 4000 cc に溶解した液を常法により噴霧し、必要によりタルク等を添加し顆粒相互の付着を防ぐ。この顆粒を 40℃ で 16 時間乾燥して固溶性顆粒を得る。

比較例 6

比較例 4 において、エトセル 24 g と HP-55 (信越化学株式会社商品名、主成分：ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート) 6 g を用いる

他は、比較例 4 と同様に操作して、持続性顆粒を得る。

比較例 7

ジクロフェナクナトリウム 500 g、コーンスターチ 500 g を混合後、篩 (80 マッシュ) にて篩過後、40℃ で 12 時間乾燥する。ノンパレル 103 1 kg を遠心攪動装置に入れ、上記粉末をかけながらポリビニルピロリドン K-90 を 3% (w/v) 含有する水・エタノール溶液 (3:2) 700 cc をスプレーして造粒し、40℃ で 16 時間乾燥した後、この顆粒 1 kg にポリビニルピロリドン K-30 30 g をエタノール 200 cc に完全に溶解した液を常法により噴霧して、ジクロフェナク粒状組成物を得る。

この粒状組成物 0.6 kg に、エトセル 18 g を水・エタノール溶液 (5:95 v/v) 360 cc に溶解し、これにタルク：ステアリン酸マグネシウム = 95:5 の混合物 5.4 g を分散した液を常法により噴霧し、必要によりタルクを添加し顆粒相互の付着を防ぐ。この顆粒を 40℃ で 16 時間乾

燥して持続性顆粒を得る。

比較例 8

比較例 7 で得たジクロフェナク粒状組成物 1 kg に、固形パラフィン 88 g、ボエム S-100 (理研ビタミン株式会社商品名、成分：ステアリン酸モノグリセリド) 22 g を、トリクレン 2000 cc に熱時溶解した液を常法により噴霧し、必要によりタルクを添加し顆粒相互の付着を防ぐ。この顆粒を 40℃ で 16 時間乾燥して持続性顆粒を得る。

〔試験例〕

本発明に係る製剤の特徴は、以下の試験によって確認される。

以下の試験において、対照として、ジクロフェナク錠 (ボルタレン錠、日本チバガイザー製、以下、VOL 錠と略する。)、欧州において市販されているジクロフェナク徐放錠 (ボルタレンレタード (Voltalen Retard) Geigy 社、以下、VOL 徐放錠と略する。) を用いた。

(1) 溶出試験での評価

試験 1 溶出試験 (第 2 液)

溶出試験は第 11 改正日本薬局方溶出試験法第 1 法 (回転バスケット法) に従い、試験液として日本薬局方崩壊試験法第 2 液 (pH 約 5.8) 900 cc について、回転数は 100 回転で実施した。

試験 2 溶出試験 (第 1 液 2 時間後、第 2 液)

第 1 法 (回転バスケット法) に従い、試験液として崩壊試験法第 1 液 (pH 約 1.2) 900 cc で 2 時間溶出後、溶出液を第 2 液 900 cc に変えて実施した。

試験 1 及び試験 2 の結果を表 1 及び第 1 図～第 4 図に示した。

第 1 図に示すように、ジクロフェナクは人の腸液の pH に相当する第 2 液では溶けやすいが、人の胃液の pH に相当する第 1 液に溶けにくい。第 1 液ではほとんど溶出しにくい。

第 1 表に示すように、本発明の製剤 (実施例 1～4) は、第 2 液及び人の胃より腸への移行

の動きを考慮して第1液で2時間溶出後第2液で溶出させた両試験において、溶出率が50%以上では溶出時間にほとんど変化はみられなかった。

一方、比較例4(第2図)、6及び8の持続性製剤は、第1液で2時間溶出後第2液で溶出させた場合、初めから第2液で溶出させた場合に比較して明らかに溶出が遅くなることが示され、人の胃内で皮膜が変化を受け、持続性が失われる危険性が示唆された。

また、比較例1~3、7及び対照として用いたV.O.L.徐放錠(第3図)は、第1液で2時間溶出後第2液で溶出させた場合、初めから第2液で溶出させた場合に比較して明らかに溶出が遅くなることが示され、人の胃内のpHの影響を受けジクロフェナクの溶出が変化し、持続性及び生物学的利用能における個人差が大きいと考えられた。

さらに、比較例5(第4図)の腸溶性製剤は第1液では全く溶出せず、第2液で速やかに皮

膜が溶解し、全く徐放性を示さなかった。

試験3 個々の顆粒からの溶出試験

試験液として別添試験法第2液10mlを入れた試験管に本発明の持続性顆粒1個を入れ、37℃の恒温水浴中で一定速度で振盪し、経時的にサンプリングし、280nmにおける紫外線吸収を測定して溶出したジクロフェナクを定量した。この結果を第5図~第8図に示した。

第5図に示すように、本発明の製剤である実施例3の持続性製剤は、個々の顆粒からの溶出の変動が少なく、顆粒1個1個が徐放性を示した。一方、対照として用いた比較例8(第6図)の徐放性製剤は、個々の顆粒からの溶出の変動が大きく、ほとんど溶出しないう顆粒もみられ、全体として徐放性になっているにすぎないことが示された。

(2) 動物実験

本発明の持続性顆粒は、顆粒1ヶ毎の溶出の変動が少ないことから、小動物でも評価できることが示され、効果及び副作用についてジクロ

フェナクナトリウム原末と比較した。

試験4 ラットでの潰瘍発現率試験

18時間絶食ラット(1群6匹)に実施例3の持続性顆粒(約50顆粒)と1mlの水又は1mlの水に溶かしたジクロフェナクナトリウム原末を経口投与(ジクロフェナクナトリウムとしてそれぞれ、23mg/kg)し、一定時間後に解剖して胃腸障害の有無、部位、程度を観察した。

実施例3の持続性顆粒は投与3.5時間後には、ほとんどが回腸に存在し、8時間後には盲腸~結腸に存在し、12時間以降は顆粒の判別は不可能であった。

ラットの潰瘍発現率試験の結果を表2に示す。表2において胃潰瘍の程度は潰瘍の長さの合計を6例の平均で示し、腸障害の程度(SCORE)は、軽度=1、中等度=2、高度=3とし6例の平均で示した。ジクロフェナクナトリウム原末は、3.5時間後には胃に、24時間後には腸にまで障害がみられた。一方、実施例3の持続性顆粒はジクロフェナクナトリウム原末に

比較して胃腸障害の発現率、程度とも極めて弱かった。

試験5 ラット・カラゲニン足痔腫肉制試験

18時間絶食ラット(1群5匹)に、カラゲニン投与8時間前に実施例3の持続性顆粒(約28顆粒)と1mlの水又は1mlの水に溶かしたジクロフェナクナトリウム原末を経口投与(ジクロフェナクナトリウムとしてそれぞれ、12.7mg/kg)し、経時的に抗浮腫作用を比較した。

その結果を表3に示すが、実施例3の持続性顆粒はジクロフェナクナトリウム原末より強くかつ持続的抑制効果がみられた。

(3) 人での評価

試験6 人尿中排泄速度

健康人ボランティアに朝食後、実施例3及び実施例4の顆粒(ジクロフェナクナトリウムとして25mg)を水200mlと共に投与し、一定時間までに排泄された尿中のジクロフェナク量をガスクロマトグラフにて定量し、尿中排泄速度を求めた。試験6の結果を表4に示した。

本発明の製剤は約12時間にわたって排泄され持続性を示すことが確認された。

試験7 人血中濃度

健康人ボランティア6名で、実施例1の顆粒及びV.O.L普通錠についてクロス・オーバー法により血中濃度の時間推移を比較した。朝食後、実施例1の顆粒及びV.O.L普通錠(それぞれジクロフェナクナトリウムとして25mg)を水200ccと共に投与し、一定時間毎に採血し、血中のジクロフェナク量をガスクロマトグラフにて定量し、血中濃度の時間推移等を求めた。この結果を表5及び第7図に示した。

本発明の製剤では、約6時間後に最高血中濃度になり、約10～12時間にわたって血中濃度の持続性がみられ、かつ血中濃度の個人間変動が少ないことが確認された。

一方、V.O.L普通錠の血中濃度の消失は速やかで、一過性の高い血中濃度がみられる人や、血中濃度が最大となる時間が遅れる人があり、血中濃度の個人間変動が大きかった。

(3) 安定性

試験8 安定性試験1

(ジクロフェナクの安定性)

それぞれの顆粒を、55℃、相対湿度60%の条件下で1ヶ月、又は40℃、相対湿度75%の条件下で6ヶ月保存後、着色の観察及び液体クロマトグラフィーによって分解物の分析を行った。

結果は表6の通りで、実施例1の製剤では、着色もなく分解物も見られなかった。それに比較して、比較例7及び8の製剤は着色が見られ、分解物2～3種が認められた。

試験9 安定性試験2

(溶出性の安定性)

それぞれの顆粒を40℃、相対湿度75%の条件下で6ヶ月保存後、各5例について試験1及び試験2の方法によって、溶出試験を行った。

結果は表7の通りで、溶出時間に変化は見られず、安定であった。それに比較して、比較例8の製剤は、溶出が遅くなる傾向が示された。

表 1 製剤の溶出試験

製 剤	T 50%		T 75%	
	2錠	1錠後2錠	2錠	1錠後2錠
実施例1	2.6	2.1	3.9	3.9
実施例2	4.7	4.7	7.6	7.5
実施例3	2.6	3.2	4.0	4.2
実施例4	4.0	4.4	6.3	6.6
実施例5	2.8	2.7	4.0	3.9
実施例6	2.7	2.7	4.0	4.0
実施例7	2.7	2.7	4.1	4.0
比較例1	4.9	6.5	8.7	11.1
比較例2	4.9	6.5	8.6	10.7
比較例3	6.1	9.8	14.1	20.0
比較例4	7.9	8.5	11.6	5.8
比較例5	0.2	2.2	0.4	2.4
比較例6	5.6	3.7	8.5	5.5
比較例7	2.5	5.2	5.9	9.4
比較例8	6.1	4.6	9.6	7.3
V.O.L普通錠	3.8	11.3	9.0	21.5

T 50% : 全ジクロフェナクの50%が溶出するのに要する時間(時間)

T 75% : 全ジクロフェナクの75%が溶出するのに要する時間(時間)

表 2 ラットでの潰瘍発現率試験

		潰 瘍 場		潰 瘍 害	
		発現率	程度(mm)	発現率	程度(SCORE)
実施例3の顆粒	3.5時間後	1/6	0.6±0.6	0/6	0
	2.4時間後	2/6	1.3±0.8	1/6	0.2
DF(水溶液)	3.5時間後	4/4	10.3±4.1	1/4	0.3
	2.4時間後	4/4	43.5±12.2	4/4	1.3

表 3 ラット・カラゲニン足背炎症抑制試験

	抑 制 率(%)	
	3時間後	6時間後
実施例3の顆粒	64**	41**
DF(水溶液)	44**	18

** 初炎症部に比較して有意に(P<0.01)低れていることを示す。

表 4 人尿中排泄速度試験

検 体	人数	経 過 時 間 (時間)						
		0-1	1-3	3-5	5-7	7-9	9-10	10-11
実施例3	8名	0.1	3.0	13.8	22.4	8.9	3.0	1.6
実施例4	3名	—	2.5	14.0	19.4	8.8	3.8	2.1

単位：1時間当りの尿中排泄ジクロフェナク量(μg)

—は未測定を示す

表 5 人血中濃度

ボラン タイプ	経過時間						
	1時間	2	4	6	8	10	12
V O L 試	A	28.6	198.0	87.8	31.1	9.4	3.1
	B	1131.5	95.6	14.4	4.4	2.4	1.1
	C	431.1	225.5	124.9	18.3	7.4	0.4
	D	11.9	82.6	181.3	23.4	5.5	2.4
	E	286.4	232.8	34.8	8.9	3.3	1.8
	F	596.0	243.8	19.6	6.9	4.3	2.6
	平均	413.9	179.7	77.1	15.5	5.4	1.9
試	標準偏差	179.9	29.4	27.3	4.3	1.1	0.4

ボラン タイプ	経過時間						
	1時間	2	4	6	8	10	12
実施例1の 類似	A	13.3	30.4	163.4	63.0	22.1	12.3
	B	44.8	32.8	51.7	27.5	17.3	9.0
	C	12.6	45.4	195.4	98.6	39.3	11.0
	D	4.0	14.2	170.1	49.5	7.3	2.6
	E	27.9	90.6	30.9	45.2	22.6	24.8
	F	52.0	38.9	74.9	33.4	18.9	10.7
	平均	26.9	45.4	114.4	49.5	21.3	11.9
試	標準偏差	9.7	10.5	28.6	10.4	4.2	2.9

単位: ng/ml

表 6 ジクロフェナクの安定性

製 剤	55℃、60% 1ヶ月		40℃、75% 6ヶ月	
	性 状	分解物	性 状	分解物
実施例1	白色顆粒	検出されず	白色顆粒	検出されず
実施例7	淡褐色顆粒	2種検出	淡褐色顆粒	2種検出
実施例8	淡褐色顆粒	3種検出	褐色顆粒	3種検出

表 7 溶出性の安定性

製 剤	試験1の方法によるT50%		試験2の方法によるT50%	
	開始時	40℃75%6ヶ月	開始時	40℃75%6ヶ月
実施例1	2.6時間	2.6時間	2.7時間	2.7時間
比較例8	6.1時間	5.4時間	4.6時間	3.9時間

〔発明の効果〕

本発明のジクロフェナク持続性製剤は上記のように、人に投与した場合、ジクロフェナクの溶出及び血中濃度の時間推移における個人差の少ない持続性製剤であり、かつ安定性にも優れた極めて有用な製剤である。

4. 図面の簡単な説明

第1図は実施例1で得られた本発明のジクロフェナク持続性製剤におけるジクロフェナクの溶出試験結果を示す。

第2図は対照である比較例4で得られたジクロフェナク製剤におけるジクロフェナクの溶出試験結果を示す。

第3図は対照であるV O L徐放錠におけるジクロフェナクの溶出試験結果を示す。第4図は対照である比較例5で得られたジクロフェナク製剤におけるジクロフェナクの溶出試験結果を示す。

第1図～第4図において、縦軸はジクロフェナクの溶出率(%)を、横軸は溶出時間を示し、実線は2液での溶出率を、破線は1液で2時間溶出

後の2液での溶出率を示す。

第5図は実施例3で得られた本発明のジクロフェナク持続性製剤における個々の顆粒からのジクロフェナクの溶出試験結果を示す。

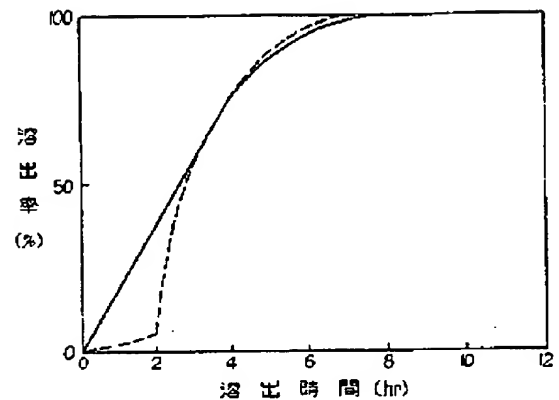
第6図は対照である比較例8で得られたジクロフェナク製剤における個々の顆粒からのジクロフェナクの溶出試験結果を示す。

第5図、6図において、縦軸は吸光度を、横軸は溶出時間を示す。

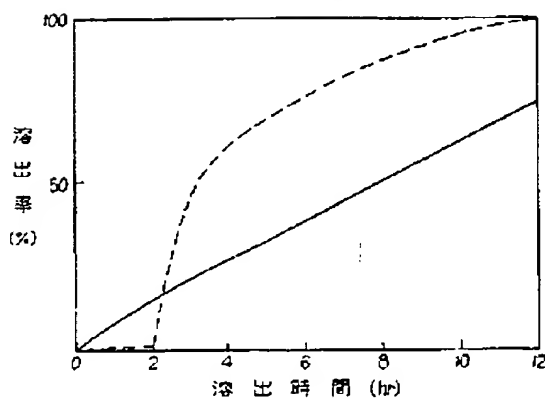
第7図は人血中濃度の時間推移を示し、実線は実施例1で得られた本発明のジクロフェナク持続性製剤を、破線はV.O.L.普通錠を示す。

第7図において、縦軸は血中濃度 (ng/ml) を対数目盛りで示し、横軸は時間を示す。

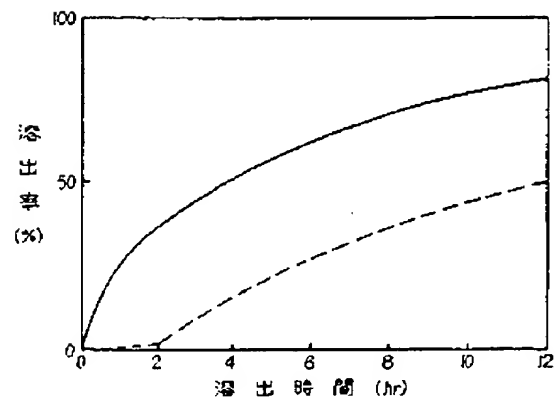
第1図



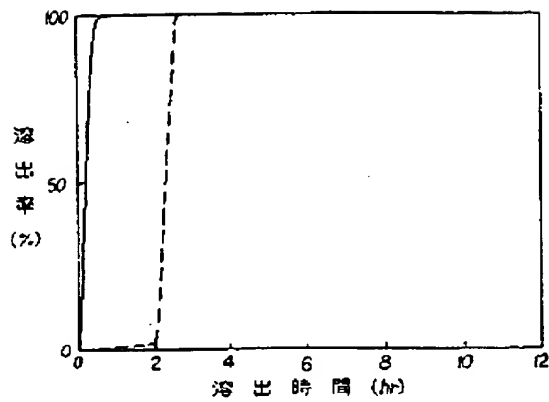
第2図



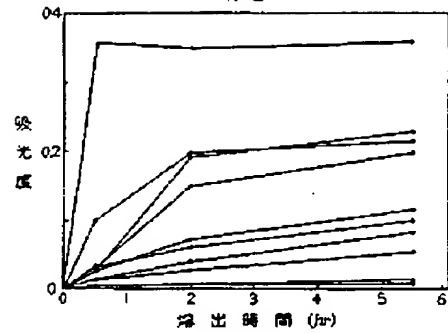
第3図



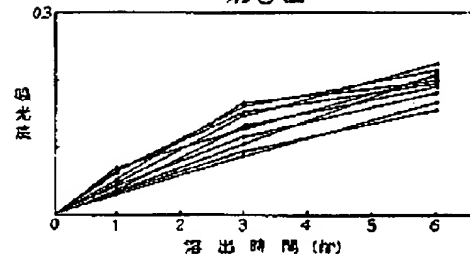
第4図



第6図



第5図



第7図

